

1 NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zopiclone Jubilant 7,5 mg, filmomhulde tabletten

2 KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 7,5 mg zopiclon.

Hulpstof met bekend effect: elke filmomhulde tablet bevat 32,0 mg lactose-monohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3 FARMACEUTISCHE VORM

Witte, ronde, biconvexe filmomhulde tabletten.

De filmomhulde tabletten hebben aan één zijde een breukstreep en zijn deelbaar.

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

De diameter is ongeveer 7,2 mm.

4 KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Kortdurende behandeling van slapeloosheid bij volwassenen.

Benzodiazepinen en benzodiazepineachtige stoffen zijn alleen geïndiceerd wanneer de aandoening ernstig of invaliderend is of extreem lijden bij de patiënt veroorzaakt.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling met zopiclon dient zo kort mogelijk te duren.

In het algemeen varieert de duur van de behandeling van enkele dagen tot 2 weken, met een maximum van 4 weken inclusief de afbouwfase. In bepaalde gevallen kan het nodig zijn om langer te behandelen dan de maximale periode. Als dit het geval is, mag dit echter alleen plaatsvinden na herbeoordeling van de toestand van de patiënt.

Dosering

Pediatrische patiënten

Zopiclon dient niet te worden gebruikt bij kinderen en adolescenten onder de 18 jaar (zie rubriek 4.3). De veiligheid en werkzaamheid van zopiclon is niet vastgesteld voor kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar.

Volwassenen

De aanbevolen dosis is 7,5 mg (één tablet). Deze dosis mag niet worden overschreden.

Ouderen

Bij ouderen dient de behandeling te worden gestart met een dosering van 3,75 mg, dat wil zeggen een halve tablet. Indien klinisch noodzakelijk, kan de dosering daarna worden verhoogd tot 7,5 mg.

Patiënten met leverinsufficiëntie

Omdat de eliminatie van zopiclon Bij patiënten met een verstoorde leverfunctie mogelijk verminderd is, moet de behandeling worden gestart met een dosering van 3,75 mg, dat wil zeggen een halve tablet. In sommige gevallen kan de dosering daarna worden verhoogd tot 7,5 mg, afhankelijk van de effectiviteit en aanvaardbaarheid.

Patiënten met nierinsufficiëntie

Hoewel geen accumulatie van zopiclon of de metabolieten ervan is gevonden bij patiënten met nierinsufficiëntie, is het raadzaam de behandeling van patiënten met een verminderde nierfunctie te starten met 3,75 mg.

Patiënten met chronische ademhalingsinsufficiëntie

de behandeling dient te worden gestart met een dosering van 3,75 mg, dat wil zeggen een halve tablet. De dosering kan daarna worden verhoogd tot 7,5 mg.

Wijze van toediening

Het geneesmiddel dient 's avonds vlak voor het slapengaan te worden ingenomen.

Uitsluitend Voor oraal gebruik.

De tabletten kunnen als volgt doormidden worden gebroken:

- Leg de tablet op een tafelblad.
- Druk met de linker- en rechterduim of -wijsvinger aan weerszijden van de breukstreep.

Elke tablet moet worden doorgeslikt zonder erop te zuigen of kauwen.

4.3 Contra-indicaties

Zopiclon is gecontra-indiceerd in de volgende gevallen:

- Myasthenia gravis
- Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen)
- Ernstige ademhalingsinsufficiëntie
- Slaapapneusyndroom
- Kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar
- Ernstige leverinsufficiëntie

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Psychomotorische achteruitgang

Net als andere sedativa/hypnotiserende middelen heeft zopiclon CZS-depressieve effecten. Het risico op psychomotorische achteruitgang, met inbegrip van een verminderde rijvaardigheid, is verhoogd als:

- zopiclon binnen de 12 uur voor het uitvoeren van activiteiten die mentale alertheid vereisen, wordt ingenomen,

- zopiclon samen met andere CZS-depressiva, alcohol of met andere geneesmiddelen die de bloedspiegels van zopiclon verhogen, wordt toegediend (zie rubriek 4.5).

Patiënten moeten worden gewaarschuwd voor het deelnemen aan gevaarlijke activiteiten die een volledige mentale alertheid of motorische coördinatie vergen, zoals het bedienen van machines of het besturen van een voertuig, na de toediening van zopiclon, en in het bijzonder in de 12 uur volgend op die toediening.

Afhankelijkheid

Het gebruik van benzodiazepinen en benzodiazepineachtige stoffen zoals zopiclon kan tot lichamelijke en psychische afhankelijkheid van deze middelen leiden. Het risico op afhankelijkheid is minimaal wanneer de duur van de behandeling wordt beperkt tot ten hoogste 4 weken. Het risico op afhankelijkheid neemt toe:

- naarmate de dosis en duur van de behandeling toenemen;
- bij gebruik van alcohol of andere psychotrope stoffen;
- bij patiënten met een voorgeschiedenis van alcohol- en/of drugsmisbruik;
- bij patiënten met een duidelijke persoonlijkheidsstoornis.

Deze factoren moeten worden meegewogen bij de beslissing om bij dergelijke patiënten een hypnoticum te gebruiken.

Als er sprake is van lichamelijke afhankelijkheid, zal plotselinge stopzetting van de behandeling gepaard gaan met onthoudingsverschijnselen. Deze kunnen tot uiting komen in de vorm van hoofdpijn, spierpijn, extreme angst, spanning, rusteloosheid, verwardheid en prikkelbaarheid. In ernstige gevallen kunnen de volgende symptomen zich voordoen: derealisatie, depersonalisatie, hyperacusis, doof gevoel en tintelingen in de ledematen, overgevoeligheid voor licht, geluid of aanraking, hallucinaties of epileptische aanvallen.

Rebound insomnia

Bij het staken van een behandeling met een benzodiazepine of een benzodiazepineachtige stof kan een voorbijgaand syndroom optreden waarbij de symptomen die aanleiding waren tot de behandeling met een benzodiazepine of een benzodiazepineachtige stof in verhevigde vorm terugkomen.

Dit syndroom kan gepaard gaan met andere reacties, zoals stemmingswisselingen, angst en rusteloosheid. Omdat de kans op onthoudingsverschijnselen of reboundsymptomen groter is wanneer de behandeling abrupt wordt afgebroken, is het raadzaam de dosering geleidelijk te verminderen (zie rubriek 4.8).

Duur van de behandeling

De duur van de behandeling dient zo kort mogelijk te zijn (zie rubriek 4.2), met een maximum van 4 weken inclusief de afbouwfase. Overschrijding van deze periode mag alleen plaatsvinden na herbeoordeling van de toestand van de patiënt. Het kan nuttig zijn om de patiënt aan het begin van de behandeling te informeren dat de behandeling van korte duur zal zijn, en om precies uit te leggen hoe de dosis geleidelijk moet worden afgebouwd.

Het is bovendien belangrijk de patiënt te wijzen op de mogelijkheid van het optreden van reboundeffecten, om ongerustheid over het optreden van dergelijke verschijnselen tijdens de afbouwperiode van de behandeling tot een minimum te beperken. Voor benzodiazepinen en benzodiazepineachtige stoffen met een korte werkingsduur geldt dat er aanwijzingen zijn dat onthoudingsverschijnselen binnen het doseringsinterval kunnen optreden, vooral als de dosis hoog is.

Tolerantie

Na herhaald gebruik gedurende enkele weken kan het hypnotisch effect van kortwerkende benzodiazepinen en benzodiazepineachtige stoffen afnemen. voor zopiclon is bij een behandelingsduur tot 4 weken echter geen duidelijke tolerantie opgetreden.

Anterograde amnesie

Benzodiazepinen en benzodiazepineachtige stoffen kunnen anterograde amnesie veroorzaken, vooral enkele uren nadat het geneesmiddel is ingenomen. Om de kans hierop te verminderen moeten patiënten de tablet net voor het slapengaan innemen en ervoor zorgen dat ze 7-8 uur ononderbroken kunnen slapen (zie rubriek 4.8 Bijwerkingen).

Andere psychische en ‘paradoxale’ reacties

Somnambulisme en gerelateerd gedrag

Bij patiënten die zopiclon hebben ingenomen en niet geheel wakker waren, is melding gemaakt van Slaapwandelen en ander gerelateerd gedrag als ‘slaapautorijden’, klaarmaken en eten van voedsel of telefoneren, met geheugenverlies voor de gebeurtenis. Het gebruik van alcohol en andere czs-depressoren naast zopiclon lijkt het risico op dergelijk gedrag te verhogen, evenals het gebruik van zopiclon in doses hoger dan de maximale aanbevolen dosis. Bij patiënten die melding maken van dergelijk gedrag, dient ernstig te worden overwogen het gebruik van zopiclon te staken (zie rubriek 4.5 [alcohol] en 4.8 [psychiatrische reacties]).

Het is bekend dat tijdens het gebruik van benzodiazepinen en benzodiazepineachtige stoffen reacties als rusteloosheid, agitatie, prikkelbaarheid, agressie, wanen, woede- uitbarstingen, nachtmerries, hallucinatie, psychosen, ongepast gedrag en andere gedragsstoornissen kunnen optreden. Als dit het geval is, dient gebruik van het geneesmiddel te worden gestaakt. De kans op dergelijke reacties is groter bij kinderen en ouderen.

Specifieke patiëntengroepen

Ouderen: zie rubriek 4.2. De kans op vallen, vooral bij ouderen als ze 's nachts opstaan, vanwege het spierverslappende effect van zopiclon.

Een lagere dosis is aanbevolen voor patiënten met chronische respiratoire insufficiëntie vanwege het risico op ademhalingsdepressie.

Een lagere dosis is ook aanbevolen voor patiënten met nierinsufficiëntie.

Benzodiazepinen zijn niet geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met ernstige nierinsufficiëntie, omdat ze encefalopathie kunnen versnellen (zie Contra-indicaties).

Pediatrische patiënten

Zopiclon mag niet worden gebruikt bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar. De veiligheid en werkzaamheid van zopiclon bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld.

Benzodiazepines en benzodiazepine-achtige stoffen worden niet aanbevolen als primaire behandeling van psychosen.

Benzodiazepinen en benzodiazepine-achtige stoffen mogen niet worden gebruikt als enige behandeling van depressie of angst gebonden aan depressie (suicide kan worden getriggerd bij

deze patiënten).

Benzodiazepines en benzodiazepine-achtige stoffen dienen met uiterste voorzichtigheid te worden toegediend aan patiënten met een voorgeschiedenis van alcohol- of drugsmisbruik.

Voordat een behandeling met zopiclon kan worden gestart, dient de onderliggende oorzaak van de slapeloosheid te worden aangepakt en behandeld.

Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp-lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Niet aanbevolen:

Gelijktijdige inname met alcohol wordt niet aanbevolen, omdat het sederende effect van zopiclon kan worden versterkt. Dit kan de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen nadelig beïnvloeden.

Houd rekening met het volgende:

Combinatie met andere centraal depressieve geneesmiddelen, zoals antipsychotica (neuroleptica), hypnotica, anxiolytica/ sedativa, antidepressiva, narcotische analgetica, anti-epileptica, anesthetica en sedatieve antihistaminica kan het dempende effect van zopiclon op het centrale zenuwstelsel vergroten en dient daarom zorgvuldig te worden afgewogen.

In het geval van narcotische analgetica kan ook een potentiëring van euforie optreden, die kan leiden tot een verhoogde psychische afhankelijkheid.

Combinatie van zopiclon met spierverslappers kan het spierverslappende effect versterken.

Omdat zopiclon wordt gemetaboliseerd door CYP3A4, kunnen de plasmaspiegels van zopiclon en daardoor het effect van zopiclon worden verhoogd wanneer het middel wordt gebruikt in combinatie met geneesmiddelen die CYP3A4 remmen, zoals macrolide -antibiotica, azool-antimycotica en HIV-proteaseremmers, en ook grapefruitsap. Een verlaging van de dosis moet worden overwogen als zopiclon samen met CYP3A4-remmers wordt toegediend.

Geneesmiddelen die CYP3A4 activeren, zoals fenobarbital, fenytoïne, carbamazepine, rifampicine en sint-Janskruid bevattende producten, kunnen de plasmaspiegels van zopiclon en daardoor het effect van zopiclon verminderen. In deze omstandigheden kan dosisaanpassing van zopiclon noodzakelijk zijn.

Het effect van erytromycine op de farmacokinetiek van zopiclon is onderzocht bij 10 gezonde proefpersonen. De AUC van zopiclon is 80% groter in aanwezigheid van erytromycine. Dit wijst erop dat erytromycine het metabolisme van door CYP3A4 omgezette geneesmiddelen kan remmen. Als gevolg hiervan kan het hypnotische effect van zopiclon toenemen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Er zijn onvoldoende gegevens over zopiclon beschikbaar om de veiligheid bij de mens tijdens zwangerschap en borstvoeding vast te stellen.

Zwangerschap

Tot nu toe zijn bij experimenten met dieren geen ongunstige bevindingen naar voren gekomen. Omdat dierstudies niet altijd voorspellend zijn voor humaan gebruik wordt zopiclon niet aanbevolen tijdens de zwangerschap.

Als zopiclon gedurende de laatste drie maanden van de zwangerschap of tijdens de bevalling wordt gebruikt, kunnen als gevolg van de farmacologische werking van het geneesmiddel effecten op de neonat worden verwacht, zoals hypothermie, hypotonie en ademhalingsdepressie.

pasgeborenen van moeders die tijdens de laatste maanden van de zwangerschap langdurig benzodiazepinen of benzodiazepineachtige middelen hebben gebruikt, hebben mogelijk een lichamelijke afhankelijkheid ontwikkeld en kunnen postnataal onthoudingsverschijnselen krijgen.

Borstvoeding

Zopiclon wordt uitgescheiden in de moedermelk. Hoewel de concentratie van zopiclon in moedermelk laag is, dient gebruik door vrouwen die borstvoeding geven, te worden vermeden.

Vruchtbaarheid

Als het middel wordt voorgeschreven aan een vrouw in de vruchtbare leeftijd, moet zij worden gewaarschuwd dat ze contact moet opnemen met haar arts om de behandeling te stoppen als ze zwanger wil worden of vermoedt dat ze zwanger is.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Sedatie, amnesie, een verminderd concentratievermogen en een verstoorde spierfunctie kunnen de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen verminderen. Het risico op psychomotorische stoornissen, met inbegrip van een verminderde rijvaardigheid, is verhoogd als:

- zopiclon binnen de 12 uur voor het uitvoeren van activiteiten die mentale alertheid vereisen, wordt ingenomen,
- zopiclon samen met andere CZS-depressiva, alcohol of andere geneesmiddelen die de bloedspiegels van zopiclon verhogen, wordt toegediend.

Patiënten moeten worden gewaarschuwd voor het deelnemen aan gevaarlijke activiteiten die een volledige mentale alertheid of motorische coördinatie vergen, zoals het bedienen van machines of het besturen van een voertuig, na de toediening van zopiclon, en in het bijzonder in de 12 uur volgend op die toediening. Het risico is nog hoger wanneer de slaapduur te kort is. Als gevolg van de resterende effecten moet de dag na de toediening van zopiclon ook nog rekening worden gehouden met deze waarschuwing.

4.8 Bijwerkingen

Slaperigheid overdag, een bittere smaak (dysgeusie), een droge mond en verminderde alertheid zijn de meest voorkomende bijwerkingen. Ataxie en diplopie komen zelden voor, voornamelijk in het begin van de behandeling, en verdwijnen doorgaans na herhaalde toediening.

Daarnaast is melding gemaakt van enkele ernstige bijwerkingen: angio-oedeem, anafylactische reacties, syndroom van Stevens-Johnson, toxische epidermale necrolyse, amnesie en het risico op vallen (vooral bij ouderen). Deze komen zelden tot zeer zelden voor.

De volgende bijwerkingen zijn waargenomen en de frequenties zijn als volgt omschreven: Zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan niet worden bepaald aan de hand van de

beschikbare gegevens).

Immuunsysteemaandoeningen

Zelden: anafylactische reacties en allergisch angio-oedeem.

Zeer zelden: Syndroom van Stevens-Johnson, toxische epidermale necrolyse/syndroom van Lyell, erythema multiforme.

Psychische stoornissen

Soms: nachtmerries, agitatie.

Zelden: Vlakke emoties, verwardheid en depressie²). Paradoxe reacties³) als rusteloosheid, prikkelbaarheid, agressie, wanen, woede-uitbarstingen, hallucinaties, psychosen, verminderd libido, lichamelijke en psychische afhankelijkheid⁴), ongepast gedrag en andere gedragsstoornissen, somnambulisme, onthoudingsverschijnselen⁴) (angst, tremor, palpities, spanning, derealisatie, depersonalisatie, hyperacusis, doof gevoel en tintelingen in de ledematen, overgevoeligheid voor licht, geluid of aanraking, hallucinaties of epileptische aanvallen). Vaker dromen.

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: Een bittere of metalige smaak (dysgeusie), slaperigheid overdag, verminderde alertheid.

Soms: hoofdpijn, duizeligheid

Zelden: amnesie¹), ataxie (doet zich voornamelijk in het begin van de behandeling voor en verdwijnt doorgaans na herhaalde toediening), verstoorde aandacht.

Niet bekend: paresthesie, cognitieve stoornissen zoals geheugenstoornis, spraakstoornis

Oogaandoeningen

Zelden: Dubbelzien (doet zich voornamelijk in het begin van de behandeling voor en verdwijnt doorgaans na herhaalde toediening).

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Zelden: dyspneu (zie rubriek 4.4)

Niet bekend: respiratoire depressie (zie rubriek 4.4).

Maagdarmstelselaandoeningen

Vaak: droge mond.

Soms: gastro-intestinale problemen (waaronder misselijkheid en braken).

Zelden: dyspepsie.

Lever- en galaandoeningen

Zelden: Lichte tot matige stijgingen van serumtransaminasen en/of alkalische fosfatase.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Zelden: allergische reacties (waaronder jeuk en huiduitslag).

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Zelden: spierzwakte.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Soms: vermoeidheid.

Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties

Zelden: risico op vallen (overwegend bij ouderen, zie rubriek 4.4).

1) Amnesie

Anterograde amnesie kan voorkomen bij gebruik van therapeutische doseringen, waarbij het risico hierop toeneemt bij hogere doseringen. Amnesie kan gepaard gaan met ongepast gedrag (zie rubriek 4.4).

2) Depressie

Pre-existente depressie kan manifest worden gedurende het gebruik van benzodiazepinen of benzodiazepineachtige stoffen.

3) Psychische en paradoxale reacties

Tijdens het gebruik van benzodiazepinen en benzodiazepineachtige stoffen kunnen reacties als rusteloosheid, agitatie, prikkelbaarheid, agressie, wanen, woede-uitbarstingen, nachtmerries, hallucinatie, psychosen, ongepast gedrag, slaapwandelen (zie rubriek 4.4) en andere gedragsstoornissen optreden. In zeldzame gevallen kunnen deze reacties bij dit middel vrij ernstig zijn. De kans op dergelijke reacties is groter bij kinderen en ouderen.

4) Afhankelijkheid

Gebruik, zelfs in therapeutische doseringen, kan leiden tot lichamelijke afhankelijkheid; stoppen met de behandeling kan leiden tot onthoudings- of reboundverschijnselen (zie rubriek 4.4). Psychische afhankelijkheid kan ook voorkomen. Misbruik is gemeld. In ernstige gevallen kunnen de volgende symptomen zich voordoen: derealisatie, depersonalisatie, hyperacusis, doof gevoel en tintelingen in de ledematen, overgevoeligheid voor licht, geluid of aanraking, of hallucinaties. In zeer zeldzame gevallen kunnen epileptische aanvallen optreden.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Symptomen

Overdosering komt meestal tot uiting in verschillende gradaties van depressie van het centrale zenuwstelsel, variërend van slaperigheid tot coma overeenkomstig de ingenomen hoeveelheid. In lichte gevallen zijn de symptomen onder meer slaperigheid, verwardheid en lethargie; in ernstiger gevallen kan sprake zijn van ataxie, hypotonie, hypotensie, methemoglobinemie, ademhalingsdepressie en coma.

Een overdosering is waarschijnlijk niet levensbedreigend, tenzij het middel wordt ingenomen in combinatie met andere czs-depressoren, waaronder alcohol. Andere risicofactoren, zoals de aanwezigheid van bijkomende ziekten en de verzwakte toestand van de patiënt, kunnen de symptomen verergeren en in zeer zeldzame gevallen tot een fatale afloop leiden.

Behandeling

Een Symptomatische en ondersteunende behandeling in een geschikte klinische omgeving wordt aanbevolen, waarbij moet worden gelet op de ademhalingsfunctie en de cardiovasculaire functie.

Overweeg het gebruik van flumazenil als de czs-depressie ernstig is. Dit middel heeft een korte

halfwaardetijd (ongeveer een uur). NIET GEBRUIKEN BIJ EEN GEMENGDE OVERDOSIS OF ALS ‘DIAGNOSTISCHE’ TEST. De behandeling moet algemene symptomatische en ondersteunende maatregelen omvatten, zoals het handhaven van een vrije luchtweg en het bewaken van de cardiale en vitale functies totdat de patiënt stabiel is.

Hemodialyse is niet zinvol vanwege het grote distributievolume van zopiclon. Maagspoeling of geactiveerde kool is alleen zinvol kort na de inname.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: hypnotica en sedativa, benzodiazapine-achtige middelen; ATC-code: N05C F01.

Zopiclon is een benzodiazepineachtig hypnoticum dat behoort tot de groep van de cyclopyrrolonen (Een groep van geneesmiddelen die niet chemisch verwant zijn aan barbituraten, benzodiazepinen, of andere bekende slaapmiddelen). De farmacologische eigenschappen zijn: sedatie, anxiolyse, anticonvulsie en spierrelaxatie. Deze effecten zijn gerelateerd aan de hoge affiniteit voor en specifieke agonistische werking op centrale receptoren die behoren tot het ‘GABA’ macromoleculaire receptorcomplex dat de opening van de chloride-ionenkanalen regelt. Er is echter aangetoond dat zopiclon en andere cyclopyrrolonen op een andere plaats werken dan benzodiazepinen en bijvoorbeeld andere conformatieveranderingen in het receptorcomplex teweegbrengen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Algemene eigenschappen van de werkzame stof

Absorptie

Zopiclon wordt snel geabsorbeerd. Maximale plasmaconcentraties worden na 1½ - 2 uur bereikt en bedragen ongeveer 30 en 60 ng/ml na toediening van respectievelijk 3,75 mg en 7,5 mg. De Absorptie is bij mannen en vrouwen gelijk en wordt niet beïnvloed door gelijktijdige inname van voedsel of door herhaalde doses.

Distributie

Zopiclon verdeelt zich snel vanuit het vasculaire compartiment. De plasma-eiwitbinding bedraagt minimaal 45% en is niet verzadigbaar. Het distributievolume is 91,8 - 104,6 liter. de kinetische profielen in plasma en moedermelk zijn vergelijkbaar tijdens borstvoeding. Minder dan 1,0% van de door de moeder ingenomen dosis wordt in de moedermelk uitgescheiden.

Biotransformatie

Na herhaalde toediening is er geen accumulatie, en interindividuele variaties blijken zeer klein te zijn.

De belangrijkste metabolieten zijn het N-oxidederivaat (farmacologisch actief in dieren) en de N-desmethylmetabooliet (farmacologisch inactief in dieren).

Uit in-vitro-onderzoek blijkt dat CYP3A4 het belangrijkste iso-enzym is dat verantwoordelijk is voor de omzetting van zopiclon in deze twee metabolieten. CYP2C8 is ook betrokken bij de vorming van N-desmethylzopiclon.

De halfwaardetijden van de metabolieten lijken respectievelijk ongeveer 4,5 uur en 7,4 uur te zijn.

Eliminatie

De halfwaardetijd van zopiclon in de aanbevolen dosis bedraagt ongeveer 5 uur.

De lage renale klaring van zopiclon (gemiddeld 8,4 ml/min) vergeleken met de plasmaklaring (232 ml/min) geeft aan dat zopiclon voornamelijk metabool wordt geklaard.

Zopiclon wordt met de urine (ongeveer 80%) in de vorm van ongeconjugeerde metabolieten (N-oxide- en N-desmethylderivaten) en met de feces (ongeveer 16%) uitgescheiden.

Patiëntkenmerken

In diverse onderzoeken met oudere patiënten is na herhaalde dosering geen cumulatie van zopiclon in het plasma waargenomen, ondanks een licht verminderde leverfunctie en een verlenging van de eliminatiehalfwaardetijd tot ongeveer 7 uur.

Bij nierinsufficiëntie is na langdurige toediening geen cumulatie van zopiclon of de metabolieten ervan gevonden. Zopiclon passeert het dialysemembraan.

Bij patiënten met levercirrose wordt de plasmaklaring van zopiclon door het trage demethyleringsproces met ongeveer 40% vertraagd. Daarom moet bij deze patiënten de dosering worden aangepast.

5.3 Gegevens uit het preklinische veiligheidsonderzoek

Er zijn geen preklinische gegevens die relevant zijn voor de voorschrijver die iets toevoegen aan wat al in andere rubrieken van de SmPC is opgenomen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern:

Calciumwaterstoffosfaat-dihydraat (E341)

Lactosemonohydraat

Maïszetmeel

Natriumzetmeelglycolaat Magnesiumstearaat (E470b)

Filmomhulling:

Hypromellose (E464)

Propyleenglycol (E1520)

Titaniumdioxide (E171)

Talk (E553B)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Filmomhulde tabletten in doos met PVC/PVDC/Al-blisterverpakking.
Verpakkingen met 10, 20, 28, 30 of 100 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Jubilant Pharmaceuticals nv
Axxes Business Park
Guldensporenpark 22 – Blok C
9820 Merelbeke
België

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 112401

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 27 september 2012

Datum van laatste verlenging: 28 september 2017

10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 9: 19 december 2017